

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
26 janvier 2006 (26.01.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/007671 A2

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 45/06 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/BE2005/000112

(22) Date de dépôt international : 13 juillet 2005 (13.07.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
BE 2004/0364 22 juillet 2004 (22.07.2004) BE

(71) Déposant et

(72) Inventeur : MESSADEK, Jallal [BE/BE]; 2, place des
Béguinages, B-4000 Liège (BE).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

WO 2006/007671 A2

(54) Title: THERAPEUTICALLY COMBINATIONS

(54) Titre : COMBINAISONS THERAPEUTIQUES

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition containing a betaine and an anti-cholesterol agent. The association and co-administration of at least one type of betaine makes it possible to reduce secondary effects accompanying the administration of anti-cholesterol agents, in particular harmful effects on the liver, pancreas and kidney.

(57) Abrégé : Le but de la présente invention est une composition pharmaceutique comprenant une bétaine et un agent anti-cholesterol. L'association et la co-administration d'au moins une bétaine permettant de réduire les effets secondaires liés à l'administration des agents anti-cholesterol, notamment leurs effets délétères sur le foie, le pancréas et les reins.

COMBINAISONS THERAPEUTIQUES

But de l'invention

5

Le but de la présente invention est une composition pharmaceutique comprenant une bétaine et un agent anti-cholestérol. L'association et la co-administration d'au moins une bétaine permettant de réduire les effets secondaires liés à l'administration des agents anti-cholestérol, notamment leurs effets délétères sur le foie, le pancréas et les reins. L'administration des agents anti-cholestérol induit également l'élévation des enzymes du foie ou transaminases et/ou l'élévation des taux d'homocystéine dans le corps, que l'association et la co-administration d'au moins une bétaine permet de réduire. De par ses propriétés cardiovasculaires, anti-thrombotiques, anti-agrégantes, anti-adhésives, lipotropes ainsi que son activité sur la pression diastolique, l'association et la co-administration d'au moins une bétaine avec un agent anti-cholestérol permet d'améliorer l'efficacité thérapeutique de ces agents anti-cholestérol tout en réduisant leurs effets secondaires. Une telle combinaison serait particulièrement avantageuse par rapport aux traitements existants quant à la protection, sécurité et commodité d'emploi accrus qu'elle procure.

La composition de l'invention pourra être utilisée pour traiter et/ou prévenir les maladies cardiovasculaires, les maladies cardiovasculaires occlusives, l'hypertension vasculaire, les troubles du métabolisme lipidique, l'hyperlipidémie, les troubles liés aux cholestérols, les troubles liés aux triglycérides, les troubles liés aux lipoprotéines, les diabètes, le diabète de type 2, les maladies métaboliques, l'athérosclérose, la résistance à l'insuline, le syndrome de la résistance à l'insuline, le syndrome X et le syndrome métabolique.

20

25

Etat de la technique

30

Les publications "Westphal et al, Effects of fenofibrate and gemfibrozil on plasma homocysteine Lancet. 2001 Jul 7;358 (9275):39-40" et "Gotto et al, Risks and benefits of continued aggressive statin therapy Clin Cardiol. 2003 Apr;26(4 Suppl

3):III3-12'' montrent que l'administration de substances anti-cholestérol induit une élévation des *transaminases* ou une élévation des taux d'homocystéine. Un taux élevé d'homocystéine est un facteur reconnu de maladies vasculaires.

- 5 Les publications "Ethanol-induced hepatotoxicity and protective effect of betaine. Kanbak et al Cell Biochem Funct 2001 Dec;19(4):281-5" et "Betaine, ethanol, and the liver: a review. Barak. Et al, Alcohol 1996 Jul-Aug;13(4): 395-8" montrent que l'effet hépato-protecteur de la bétaine dans des modèles de stéatose expérimentale sur animaux n'est atteint qu'à des doses orales très élevées (0,5 % de bétaine/ unité de
10 poids du corps, ce qui équivaut à 5 grammes/kilo de poids vif ou encore 350 g pour un homme de 70 kg) mais qui pourraient correspondre à la sévérité du challenge pathologique utilisé.

- Le syndrome métabolique est défini selon Lindblad et al dans la publication
15 "Metabolic syndrome and ischemic heart disease in elderly men and women. Am J Epidemiol 2001;153:481-9" comme la prévalence d'au moins 3 des symptômes suivants: obésité, hypertension, taux de triglycérides élevés, taux de cholestérol HDL bas, taux de glucose à jeun élevé.

- 20 L'usage oral de la bétaine pour réduire les taux d'homocystéine chez l'humain est connu depuis 3 décennies et abondamment documenté.

DE 19910682 enseigne l'association de la bétaine avec des fibrates.

- M.F. McCarty dans Medical Hypotheses, (2000) 55(3), 189-194 décrit l'association
25 d'une bétaine avec une niacine dans un ratio équimolaire afin d'éviter les effets hépatotoxiques des niacines. La bétaine n'est pas sous une forme à libération contrôlée.

- On connaît de par WO 00/ 51596 de l'inventeur l'activité antithrombotique de la
30 bétaine.

La publication "Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but does not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects Ursula Schwab et al , Am J Clin Nutr 2002;76:961" décrit l'effet de la bétaine, chez des volontaires obèses, sur la pression diastolique, les
5 taux d'homocystéine et les taux d'HDL.

La publication "Betaine, a Promising New Agent for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Pilot Study Mānāl F. Abdelmalēk et al, The American Journal Of Gastroenterology Vol. 96, No. 9, 2001" décrit l'effet hépatoprotecteur de la bétaine et son effet régulateur sur les transaminases.

10

On connaît par WO 02/ 062322 de l'inventeur les formes à libérations contrôlées de bétaine ainsi que l'association de la bétaine avec les statines et le ciprofibrate. Ce document n'enseigne pas la combinaison d'une forme à libération contrôlée de bétaine avec une forme contenant des statines ou du ciprofibrate.

15

WO 02/ 062322 décrit l'association de la bétaine dans sa forme à libération immédiate avec les statines et le ciprofibrate mais ne décrit pas une composition pharmaceutique comprenant une bétaine sous une forme à libération contrôlée et/ou
20 retard et/ou flottante combinée à un agent anti-cholestérol.

25

Aucune des publications précédentes ne décrit une composition pharmaceutique comprenant une bétaine sous une forme à libération contrôlée et/ou retard et/ou flottante combinée à un agent anti-cholestérol.

L'administration de la bétaine permet d'abaisser la concentration d'homocystéine dans le sang. Les patients homocystinuriques pour près de la moitié sont traités avec de hautes doses orales de bétaine de 6 grammes à 20 grammes par jour. Ces doses
30 élevées de bétaine sont nécessaires afin d'atteindre des concentrations plasmatiques chez les patients de l'ordre de 200 à 400 $\mu\text{Mol/L}$ et par conséquent de réduire les taux d'homocystéine (An indirect response model of homocysteine suppression by

betaine: optimising the dosage regimen of betaine in homocystinuria, Angela Matthews et al, Br J Clin Pharmacol, 54, 140-146). De telles doses sont inacceptables d'un point de vue « compliance » pour un patient.

Il ressort également qu'après administration orale du Cystadane® (poudre de bétaine anhydre) la biodisponibilité absolue de la bétaine apparaît comme étant très faible, de l'ordre de 10 % (Schwahn BC et al : Pharmacokinetics of oral betaine in healthy subjects and patients with homocystinuria. Br J Clin Pharm. 2003 Jan;55(1):6-13). Dans cette même publication, il apparaît que la bétaine après administration atteint rapidement un pic plasmatique (efficacité optimale) dont la durée est relativement courte.

Dans l'étude "Betaine, a Promising New Agent for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Pilot Study. Abdelmalek et al", la bétaine est administrée à des doses orales de 20 grammes jour, c'est-à-dire que pour atteindre une dose thérapeutiquement effective dans ce type de pathologie, similaire à celles induites par les agents anti-cholestérol, il est nécessaire d'administrer de grandes quantités de bétaine. Ces hautes doses étant en concordance avec celles utilisées dans les expérimentations animales.

Il apparaît donc que pour pouvoir atteindre un seuil de protection hépatique utile ou une réduction suffisante de l'homocystéine dans le corps, il est nécessaire d'administrer, en combinaison avec les agents anti-cholestérol, de grandes quantités de bétaine au détriment de la commodité du traitement, ce qui pour des traitements au long cours peut s'avérer contraignant et compromettre la stricte observance du patient et de là le résultat thérapeutique final.

Pour les raisons ci-dessus l'administration équimolaire de niacines avec la bétaine pourrait également souffrir de ce manque de commodité eu égard à la quantité thérapeutique des niacines à administrer, c'est-à-dire 4 à 8 grammes par jour en trois prises, dose à laquelle il faudrait ajouter la même quantité de bétaine, ce qui équivaldrait à une combinaison médicamenteuse de 8 à 16 grammes par jour. De plus, à la lumière des doses utilisées dans l'étude de Abdelmalek et al, il n'est pas sûr

que cette dose équimolaire soit suffisante pour qu'un effet hépatoprotecteur de la bétaine puisse être atteint.

Pour les mêmes raisons de commodité, l'utilisation de niacines retard à la dose de 1000 à 2000 mg/jour serait encore contraignant (dose de 2 à 4 grammes de la combinaison niacin retard/bétaine à libération immédiate) ne procurerait qu'une faible teneur de 100 à 200 mg de bétaine totale circulante, ce qui est insuffisant pour l'effet protecteur recherché.

Concernant l'association d'une bétaine avec un fibrate les auteurs de DE 19910682 décrivent l'utilisation jusqu'à 20 grammes/jour d'une bétaine à libération immédiate. Dans l'exemple 3 il décrivent une tablette effervescente contenant 2 grammes de bétaine (à libération immédiate) plus 1,2 grammes de Gemfibrozil, plus les excipients permettant l'effervescence, ce qui selon l'état de la technique galénique devrait donner une tablette effervescente d'un poids total de ± 4 à 5 grammes et d'un diamètre de plus de 2 centimètres. Un tel médicament ne serait pas très commode pour une utilisation au long terme, sa taille et sa présentation risquant de compromettre une stricte observance de son usage. De plus la quantité de bétaine utilisée risque de ne pas procurer la protection désirée tant au niveau du foie que dans la réduction de l'homocystéine.

Concernant la combinaison d'une bétaine avec les statines dans WO 02/ 062322, l'inventeur décrit une combinaison où la bétaine est sous une forme à libération immédiate, c'est-à-dire que pour atteindre un effet protecteur il est nécessaire d'administrer plusieurs grammes par jour. Les statines sont administrées à de très faibles doses (de 0,2 mg à 80 mg par jour) et une combinaison avec une bétaine à libération immédiate en quantité suffisante pour un effet hépatoprotecteur et/ou thérapeutique (c'est-à-dire plusieurs grammes) pourrait nuire à l'absorption optimale de ces statines du fait de leur très faible ratio dans ladite combinaison. De fait, dans une telle combinaison les statines se retrouveraient noyées et entraînées par l'excès de bétaine, ceci en réduisant la quantité de statines qui atteindrait le flux sanguin compromettrait leur efficacité thérapeutique. Une combinaison dans cette forme, la

bétaine étant un surfactant, aurait le désavantage de lessiver ou de masquer la quantité thérapeutique très minime des statines administrées, d'où la nécessité d'une administration particulière de la bétaine afin d'éviter de perdre ou de masquer la substance anti-cholestérol.

5

Il apparaît donc que les combinaisons de bétaine à libération immédiate avec des agents anti-cholestérol antérieurement décrites présentent de nombreux désavantages. Ces désavantages sont notamment dus aux interactions possibles des bétaines avec les agents anti-cholestérol sur les sites d'absorption, aux grandes quantités de bétaine à administrer avant d'atteindre des concentrations à effet thérapeutique protecteur et qui ne semblent pas atteintes dans ces combinaisons antérieures, et au manque de contrôle de la présence et de la concentration dans le corps des bétaines. De plus, les combinaisons connues antérieurement décrivent des formes galéniques contraignantes et manquant de commodité à l'usage ce qui est un facteur avéré de mauvaise observance dans les traitements au long cours et qui pourrait compromettre le résultat thérapeutique final.

De manière surprenante, l'inventeur a découvert que le fait de combiner une bétaine sous une forme à libération contrôlée et/ou retard et/ou flottante à un agent anti-cholestérol permettait d'éviter ces désavantages. Les combinaisons de l'invention améliorent la commodité d'usage et l'observance des traitements, sont plus sûres et plus efficaces, et ce résultat étant atteint tout en réduisant la quantité de bétaine, voire d'agent anti-cholestérol à administrer. En contrôlant de manière optimale la présence et la concentration de bétaine dans le corps, les combinaisons de l'invention, eu égard aux nombreuses propriétés pharmacologiques de la bétaine, sont plus efficaces et plus sûres thérapeutiquement comparativement aux combinaisons antérieures ainsi qu'aux traitements existants. L'utilisation des formes à libérations contrôlées et/ou retard et/ou flottantes de bétaine dans les combinaisons de l'invention constitue, par les avantages qu'elle apporte, une amélioration très notable à l'état de la technique.

30

Manières de réaliser l'invention

Une des manières d'optimiser l'invention consiste à adopter en fonction des caractères physicochimiques de chacun des agents anti-cholestérols, revendiqués dans la combinaison de l'invention, la stratégie de formulation qui pourrait optimiser son efficacité thérapeutique, augmenter sa sécurité d'emploi en réduisant les effets secondaires et améliorer l'attractivité de sa forme afin d'augmenter l'observance des traitements.

Par exemple pour les statines, afin d'éviter le lessivage, on peut adopter des formulations comportant des compartiments avec des indices ou courbes de dissolutions différents permettant l'absorption d'une molécule puis d'une autre ici préférentiellement une statine puis une bétaine et optionnellement un troisième agent thérapeutique.

Pour les agents anti-cholestérol, préférentiellement les fibrates on peut adopter les techniques de micronisation où au moins une bétaine est utilisée comme tensioactif ou surfactant, ceci permettant d'éviter l'emploi d'autres surfactants et les effets secondaires liés auxdits surfactants. L'invention a donc également pour objet un procédé de préparation de fibrate micronisé (taille moyenne en poids de moins de 10 μ m, en particulier de moins de 5 μ m, de préférence de moins de 2 μ m, voire de moins de 1 μ m), dans lequel du fibrate solide est micronisé en présence de bétaine, le rapport en poids fibrate /bétaine étant avantageusement inférieur à 1.

Dans le cas des niacines on pourrait opérer le mélange bétaine/niacine avant d'y adjoindre les excipients nécessaires à la libération contrôlée, ceci permettant de réduire la quantité des excipients. On peut également associer chimiquement, synthétiser ou lier une bétaine à une niacine, ceci permettant d'améliorer la biodisponibilité, le profil pharmacocinétique et/ou le profil pharmacologique d'au moins une des deux substances. L'invention a donc aussi pour objet une niacine-bétaine.

Dans le cas des séquestrants de bile, ceux-ci n'étant pas absorbés ils pourraient permettre d'augmenter le temps de résidence gastrique d'au moins une bétaine afin d'en augmenter et/ou d'en contrôler la libération, la biodisponibilité et/ou

l'absorption. Pour ce faire, au moins une bétaine peut être liée, associée et/ou synthétisée aux séquestrants de bile.

5 S'agissant de l'association de molécules avec des caractères physicochimiques parfois antagonistes, il sera dans certain cas utile de formuler chacun des principes actifs de la combinaison de l'invention séparément et avantageusement de les isoler l'un de l'autre.

A cet effet on pourrait adopter par exemple une capsule contenant deux compartiments l'un contenant l'agent anti-cholestérol pour un relargage immédiat,
10 l'autre contenant au moins une bétaine étant destinée à un relargage contrôlé. On pourrait également munir une forme solide ou semi solide contenant la bétaine ou l'anti-cholestérol d'une ou de plusieurs couches barrières ou protectrices. Dans un aspect particulier, l'agent anti-cholestérol pourra être en partie ou totalement relargué de manière contrôlée ou retard.

15 Dans un autre aspect, la capsule comprendra plus de deux compartiments, lesdits compartiments pouvant avoir des indices ou courbes de dissolutions différents et pouvant servir à libérer de manière contrôlée au moins une bétaine et optionnellement au moins un agent anti-cholestérol, ledit agent anti-cholestérol pouvant optionnellement être libéré de manière contrôlée. Dans ce cas, optionnellement au
20 moins un compartiment pourrait contenir un troisième agent thérapeutique, par exemple de l'aspirine.

Dans un autre aspect l'agent anti-cholestérol et la bétaine et optionnellement d'autres agents thérapeutiques pourront être séparés par un ou plusieurs films et/ou par un ou des excipients pharmaceutiquement acceptables.

25 Dans un autre aspect l'agent anti-cholestérol et la bétaine pourront être liés ou associés en partie ou complètement.

Les formes décrites dans PCT/ IB 02/ 04923 de l'inventeur pourront être utilisées, si ce n'est que l'aspirine est remplacée et/ou supplémentée par un ou plusieurs agents
30 anti-cholestérol, lesdits agents pouvant être optionnellement, micronisés, mis sous formes micro et/ou nano sphéroïdiques et/ou sphéronisés en présence de bétaine et optionnellement en présence d'un ou plusieurs excipients, lesdits excipients pouvant

optionnellement assurer une libération contrôlée d'une bétaine et/ou d'un agent anti-cholestérol, et/ou une biodisponibilité accrue. Dans un aspect particulier, lesdites formes pourront comprendre un autre agent thérapeutique supplémentaire, préférentiellement l'aspirine.

5

Dans un autre aspect de l'invention, la bétaine pourra être utilisée en combinaison avec de l'aspirine et un agent anti-cholestérol, tel une statine, pour la confection d'un médicament. Dans ce cas la bétaine pouvant être à libération contrôlée ou immédiate.

10 Dans un autre aspect de l'invention, la bétaine pourra être utilisée comme surfactant notamment dans les formes micronisées, micro et/ou nano sphéroïdiques et/ou sphéronisées des agents anti-cholestérols. La bétaine en tant que surfactant pourra être complètement ou en partie sous une forme à libération immédiate et/ou complètement ou en partie sous une forme à relargages et/ou libérations contrôlés.

15 L'avantage de l'utilisation d'une bétaine en tant que surfactant ou tensioactif dans les combinaisons de l'invention réside dans le fait que la bétaine est très peu toxique, contrairement à d'autres surfactants utilisés avec des agents anti-cholestérol notamment le sodium lauryl sulfate utilisé dans les formulations de fenofibrate micronisé, notamment dans le Tricor®. La bétaine dans ce cas pouvant jouer le
20 multiple rôle de surfactant ou tensioactif, de substance thérapeutique réduisant les effets secondaires des agents anti-cholestérol et de substance thérapeutique protectrice quant à diverses pathologies notamment les maladies cardiovasculaires et le syndrome métabolique. La bétaine sert dans ce cas également à améliorer la biodisponibilité de l'agent anti-cholestérol par rapport à la biodisponibilité dudit
25 agent sans surfactant ou tensioactif.

La composition suivant l'invention est donc avantageusement exempte de tensioactif du type sodium lauryl sulfate. Selon une forme particulière, la composition contient en tant que surfactant ou tensioactif, sensiblement uniquement de la bétaine, en particulier de la glycine bétaine. La bétaine, en particulier la glycine bétaine, forme
30 plus de 90% en poids, de préférence plus de 95% en poids, plus spécifiquement plus de 99% en poids des surfactants ou tensioactifs présents dans la composition.

La bétaine, en particulier la glycine bétaine, de préférence sous forme anhydre, en tant que surfactant ou tensioactif pourra être mélangée à l'agent anti-cholestérol avant, pendant ou après micronisation et/ou nanonisation (mise sous forme de particules inférieures au micron). La bétaine, en particulier la glycine bétaine, permet
5 d'améliorer la biodisponibilité de l'agent anti-cholestérol, en particulier des fibrates et des statines, par exemple lorsque l'agent anti-cholestérol est micronisé ou nanonisé en présence de bétaine, en particulier de glycine bétaine. Dans un aspect particulier, ce mélange pourra comprendre additionnellement des excipients, notamment des excipients destinés à assurer et/ou contrôler une meilleure biodisponibilité, profil de
10 libération, temps de résidence gastrique ou absorption par le corps, lesdits excipients pouvant être mélangés avant, pendant ou après micronisation.

La présente invention décrit également un kit comprenant au moins deux formulations :

15 Une première étant une formulation à usage oral ou pour administration orale comprenant au moins une bétaine ses sels, ses esters et ses précurseurs pharmaceutiquement acceptables et leurs mélanges, et

une deuxième contenant un agent anti-cholestérol, avantageusement à usage oral ou pour administration orale .

20

Un kit comprenant au moins deux formulations :

Une première étant une formulation à usage oral comprenant au moins une bétaine ses sels, ses esters et ses précurseurs pharmaceutiquement acceptables et leurs mélanges, ladite bétaine étant sous une forme à libération contrôlée et/ou retard et/ou

25 flottante, et

une deuxième contenant un agent anti-cholestérol , avantageusement à usage oral ou pour administration orale .

30 Dans un aspect particulier de l'invention, les séquestrant de bile tels que les cholestyramines, le colesevelam et le colestipol pourront être associés à au moins une bétaine afin d'augmenter le temps de résidence gastrique de cette bétaine et permettre

d'en augmenter la biodisponibilité et/ou d'en contrôler la libération et/ou l'absorption.

Dans un autre aspect de l'invention les betaines et les agents anti-cholestérol pourront être formulés ensemble dans des gels et/ou des suspensions lesdits gels et/ou
5 suspensions comprenant optionnellement un ou des solvants et/ou un ou des excipients, lesdits excipients permettant optionnellement d'augmenter la biodisponibilité et/ou de contrôler la libération et/ou l'absorption d'au moins une bétaine et/ou au moins un agent anti-cholestérol.

Dans une forme particulière les betaines et/ou les agents anti-cholestérol pourront être
10 pelliculés et/ou séparés par un ou des films hydrosolubles et/ ou non hydrosolubles.

Le terme bétaine et/ou au moins une bétaine et/ou bétaines dans le champ de la présente invention fait référence aux bétaines décrites et revendiquées dans les applications WO 00/ 51596, WO 02/ 062322 et PCT/ IB 02/ 04923 de l'inventeur
15 dont les textes et revendications sont inclus et revendiqués dans la présente invention. Les bétaines ainsi que les combinaisons de bétaines entre elles, et les combinaisons de bétaines avec d'autres molécules décrites dans ces applications, pourront dans le champ de la présente invention être formulées, manufacturées, synthétisées, combinées et présentées selon l'invention en une forme flottante à libération
20 contrôlée ou non et/ou une forme à libération contrôlée.

Les termes " bétaine " et/ou " au moins une bétaine " et/ou " bétaines " employés dans la présente invention se réfèrent aux composés choisis dans les groupes consistant en des bétaines lipidiques, des lipides de bétaine, et/ou des bétaines de formule
 $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+ - (\text{CH}_2)_n - \text{COO}^-$ avec n un nombre entier de 1 à 5, (préférentiellement la
25 glycine bétaine n = 1), leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs esters, leurs précurseurs et leurs mélanges.

Les termes " bétaines lipidiques " et " lipides de bétaine " se réfèrent aux lipides de bétaine et/ou bétaines lipidiques qui sont des éléments structuraux des membranes que l'on trouve communément dans les fougères, les mousses, les mycètes, les
30 champignons, les amibes, les eucaryotes, les plantes sauvages et les algues. Les lipides de bétaine sont des glycérolipides non phosphoriques éthers liés, qui

ressemblent par leur structure générale à la plus communément connue *phosphatidylcholine*. Les plus communs des glycérolipides contiennent une portion de diacyl glycérol à laquelle un groupe polaire est attaché. Ce groupe polaire peut être une portion carbohydrate comme dans les galactolipides très abondants dans les
5 plantes ou un phosphorylester comme dans les glycéro phospholipides, la classe lipidique la plus commune chez les animaux. Les lipides de bétaine représentent une troisième classe de glycérolipides dans lequel un alcool amine quaternaire est lié dans une liaison éther à la portion diacylglycerol. Ils peuvent être obtenus par extraction, biosynthèse ou par synthèse. Les lipides de bétaines diacylglyceryl- O-4' - (N, N, N-
10 trimethyl) homoserine et une proche isoforme le diacylglyceryl - O-2' - (hydroxymethyl) (N, N, N- trimethyl)- β -alanine sont les plus communs.

Les termes "bétaine étant sous une forme à libération contrôlée et/ou retard et/ou flottante" se réfèrent et revendiquent les formes et formulations décrites dans WO 02/ 062322, PCT/ IB 02/ 04923 et BE 2003/0248 de l'inventeur dont les textes et
15 revendications sont inclus et revendiqués dans la présente invention. Lesdits termes se réfèrent également à toutes les méthodes et techniques connues de l'homme de l'art, pour contrôler, maintenir, retarder, accélérer et/ou augmenter l'absorption par le corps humain d'une ou plusieurs substances thérapeutiques ainsi que les combinaisons de
ces actions. Ces actions s'appliquant ici préférentiellement aux bétaines mais peuvent
20 dans un aspect de l'invention s'appliquer également aux anti-cholestérols.

Dans un aspect particulier de l'invention les bétaines dans leurs formes à libérations contrôlées pourront être combinées à d'autres molécules, médicaments et principes actifs connus par l'homme de l'art pour leurs effets délétères sur le foie et/ou pour
élever les taux de transaminases et/ou les taux d'homocystéine. Dans de telles
25 combinaisons, les bétaines pourront réduire les effets secondaires et/ou augmenter l'effet thérapeutique desdites molécules.

Des aspects et particularités de l'invention sont décrits dans les revendications.

L'invention a donc pour objet une composition pharmaceutique pour le traitement de cholestérol chez l'homme ou pour prévenir des problèmes de cholestérol chez l'homme, ladite composition à usage oral ou pour administration orale comprenant:

- 5 (1) au moins une bétaine, ses sels, ses esters et ses précurseurs pharmaceutiquement acceptables et leurs mélanges, ladite bétaine étant sous une forme à libération contrôlée et/ou retard et/ou flottante et/ou apte à être flottante en contact avec le milieu gastrique et/ou intestinal et
- (2) au moins un agent anti-cholestérol choisi parmi les groupes
- 10 a) des fibrates tels que les befibrates, les bezafibrates, ciprofibrates, clofibrates, clofibrates calcique, clofibrates d'aluminium, clofibrates de pyridoxine, clofibrides, fenofibrates, fenofibrates micronisés, fenofibrates comicronisés, fenofibrates nanonisés (réduit en particules de moins de 1 μm), gemfibrozils et/ou
- b) le groupe des statines telles que l'atorvastatine calcique, la cerivastatine, la
- 15 cilastatine sodique, la fluvastatin sodique, la lovastatine, la nystatine, la pentostatine, la pravastatine sodique, la simvastatine, la somatostatine et/ou
- c) le groupe des niacins tels que les niacimides, l'inositol nicotinate, l'exaniacinate, le nicotinate sodique et l'acide nicotinique et/ou
- 20 d) le groupe des séquestrants de bile tels que les cholestyramines, le colesévelam et le colestipol.
- e) les mélanges d'un ou plusieurs composés de ces groupes

25 Avantageusement, la bétaine est à libération contrôlée assurant une libération de bétaine pendant au moins 4 heures, de façon avantageuse pendant au moins 6 heures, de préférence pendant au moins 12 heures.

De préférence, la bétaine est sous une forme flottante ou apte à être flottante

30 dans l'estomac et/ou l'intestin.

Selon une forme de réalisation avantageuse, la composition se présente sous la forme de dose unitaire contenant de 250 mg à 2500 mg de bétaine, en particulier de 400 mg à 1200 mg.

5

Selon un détail d'une forme de réalisation préférée, la composition se présente sous la forme de dose unitaire contenant une dose d'anti-cholestérol pour un traitement anti-cholestérol pendant 12 heures ou au moins 12 heures, en particulier pendant 24 heures ou au moins 24 heures.

10

Selon une caractéristique d'une forme de réalisation, la composition comporte une ou des formes solides ou semi solides à libération contrôlée de bétaine ne contenant pas d'anti-cholestérol et une ou des formes solides ou semi-solide contenant un anti-cholestérol, mais avantageusement pas de bétaine.

15

Selon un détail avantageux, la composition pharmaceutique suivant l'invention contient une dose d'un agent anti-cholestérol pour obtenir une diminution donnée ou déterminée de LDL, ladite dose correspondant à moins de 80% en poids, avantageusement à moins de 60% en poids de la dose dudit agent anti-cholestérol qui administré seul permet une diminution de LDL égale à ladite diminution de LDL donnée ou déterminée.

20

Selon une forme de réalisation particulière, l'agent anti-cholestérol, en particulier le fénofibrate et/ou une statine, est comicronisé ou co nanonisé avec de la bétaine, en particulier de la glycine bétaine.

25

L'invention a encore pour objet une composition de fénofibrate contenant du fénofibrate comicronisé ou réduit en particules de moins de 1µm (nanonisé), en présence de bétaine, en particulier de glycine bétaine ou d'un sel de celle-ci. De préférence au moins 50% du fénofibrate de la composition est comicronisé ou réduit en particules de moins de 1µm en présence de bétaine.

30

L'invention a enfin pour objet une composition de statine contenant une statine comicronisée ou réduite en particules de moins de 1µm (nanonisée), en présence de bétaine, en particulier de glycine bétaine ou d'un sel de celle-ci. De préférence au moins 50% de la statine de la composition est comicronisée ou réduite en particules de moins de 1µm en présence de bétaine.

Exemple 1 comprimé bétaine fibraté

	Ingrédient	mg/ comprimé
10	Betaine Anhydre	450,00
	Fenofibrate micronisé (5 à 20 µm)	100,00
	Lactose Ph. Eur.	48,00
15	Ethylcellulose (Relargage .RTM.)	110,00
	Eau pure Ph. Eur.	150,00*
	Alcool Cetostearyl Ph. Eur.	42,00
20	Magnesium Stearate Ph. Eur.	20,00
	Talc Ph. Eur.	30,00
	<u>TOTAL</u>	<u>800,00</u>

25 * Eliminée durant le processus

Procédé d'obtention

La bétaine, préférentiellement de la glycine bétaine anhydre et le lactose ont été égrenés, puis transférés dans un granulateur vibrant et vaporisés avec de l'ethylcellulose et de l'eau. Les grains obtenus sont alors séchés à 60 degrés C. et passés par un tamis de 0,4 mm. Les granules obtenus sont alors mélangés avec l'alcool cetostearyl et le tout mixé énergiquement. La mixture obtenue est passée par un tamis de 0,5, laissée

refroidir, puis est mixée avec le fenofibrate micronisé, le talc purifié et le stéarate de magnésium. Le résultat obtenu étant compressé dans une presse afin d'obtenir des comprimés d'un poids de 800 mg

- 5 Les comprimés obtenus sont alors recouverts par un film ayant les caractéristiques suivantes :

	Ingrédient	mg/ comprimé
10	Hydropropylmethylcellulose	0,77
	Ph. Eur. 15 cps (Methocel E15)	
	Hydroxypropylmethylcellulose	3,87
	(Ph. Eur. 5 cps (Methocel E5)	
15	Opaspray M-1-7111B (33% solids)	2,57
	Polyethylene glycol 400 USNF	0,52
	Talc Purifié Ph. Eur.	0,27
	Eau Purifiée Ph. Eur.	55,52*

20

* Eliminée durant le processus

Exemple 2 comprimé betaine fibrate

	Ingrédient	mg/ comprimé
25	Betaine Anhydre	350,00
	Fenofibrate micronisé	60,00
	(5 à 20 μ m)	
30	Lactose Ph. Eur.	35,00
	Ethylcellulose USNF	90,00
	(Ethocel 45 CP)	
	Eau pure Ph. Eur.	120,00*
	Alcool Cetostearyl	32,00
35	Ph. Eur.	

Magnesium Stearate 17,00

Ph. Eur.

Talc Ph. Eur. 16,00

TOTAL 600,00

5

* Eliminée durant le processus

Procédé d'obtention

- 10 La bétaine, préférablement de la glycine bétaine monohydrate, le fenofibrate micronisé et le lactose ont été égrenés, puis transférés dans un granulateur vibrant et vaporisés avec de l'éthylcellulose et de l'eau. Les grains obtenus sont alors séchés à 60. degrés C. et passés par un tamis de 0,4 mm. Les granules obtenus sont alors mélangés avec l'alcool cetostearyl et le tout mixé énergiquement. La mixture obtenue
- 15 est passée par un tamis de 0,5, laissée refroidir, puis est mixée avec le talc purifié et le stéarate de magnésium. Le résultat obtenu étant compressé dans une presse afin d'obtenir des comprimés d'un poids de 600 mg.

- 20 Les comprimés obtenus sont alors recouverts par un film ayant les caractéristiques de l'exemple 1.

Exemple 3 comprimé bétaine fibraté

- 25 On a répété les mêmes proportions que dans l'exemple 2, mais la bétaine et le fenofibrate ont été préalablement co-micronisés avec un agent tensioactif.

Exemple 4 comprimé bétaine niacin

30	Ingrédient	mg/ comprimé
	Niacine	455,00

	Betaine	285,00
	Hydroxypropyl Methylcellulose 2910 (Methocel E15LV, Dow)	45,00
5	Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 (Methocel K100 mCR, Dow)	98,00
	Huile végétale hydrogénée (Lubritab, Mendell)	75,00
	Glyceryl Behenate 0.50 (Compritol 888)	17,00
10	Magnesium Stearate	25,00
	TOTAL	1000,00

15 Procédé d'obtention

Pour réaliser le comprimé de l'eau purifiée est chauffée à 95 degrés C. dans un récipient en acier inoxydable. Le Methocel E15LV en poudre est lentement ajouté en mélangeant jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène. La vitesse de rotation ayant été ajustée afin d'éviter l'entrée excessive d'air dans la solution par le vortex. .

20 Puis de l'eau très froide est lentement ajoutée et le mélange mixé énergiquement jusqu'à ce qu'une solution claire ait été obtenue, ceci à une température inférieure à 20 degrés. C. Le mélange étant continué pendant 20 minutes supplémentaires.

L'huile végétale hydrogénée est passée alors à travers un tamis N° 16 et additionnée au mélangeur. Les poudres de niacin et de bétaine monohydrate sont alors ajoutées au
25 mixeur et mélangées pendant à peu près 15 minutes, puis le Methocel K100 mCR est alors ajouté et le tout de nouveau mélangé pendant 15 minutes supplémentaires. Puis la solution de Methocel E15LV est vaporisée sur la mixture qui est encore mélangée pendant 2 minutes. Les granulés secs obtenus étant passés à travers un tamis N°16. Le
30 résultat final étant compressé dans une presse excentrique afin de réaliser des comprimés de 1000 mg.

Exemple 5 capsule betaine statine

Préparation d'un granulé bétaine/statine à libération prolongée.

5 On effectue un mélange comprenant 37% d'un comprimable Eudragit RPL RTM ,
61% de bétaine anhydre, 1% de stéarate de talc et 1% magnésium. Après traitement
dans un mélangeur Turbula T2C, le mélange a été compacté au moyen d'un appareil
EKO de Korsch à 40,000 N/cm², puis a été transformé en granulés au moyen d'un
granuleuse Erweka TG II S. Les granulés ont été ensuite triés au moyen d'une
10 vibreuse ne gardant que les fractions ayant un diamètre entre 100 et 150. µm. Les
granulés ainsi obtenus étant utilisés pour remplir des capsules multi-compartiments,
dont un compartiment contient une statine (de 20 à 250 mg) destinée à être libérée
immédiatement dans le tractus gastro-intestinal, et l'autre compartiment destiné à
contenir le granulé de bétaine (de 400 à 1000 mg) apte à former une forme flottante
15 dans l'estomac ou le début du tractus gastro-intestinal.

L'exemple 5 a été opéré avec l'atorvastatine, la cerivastatine, la cilastatine, la
fluvastatine, la lovastatine, la nystatine, la pentostatine, la pravastatine, la
simvastatine, et la somatostatine.

20

Exemple 6

L'exemple 5 a été répété si ce n'est que la statine a été formulée ou une forme à
libération contrôlée, par exemple grâce à une couche polyacrylate (méthacrylate)
25 insoluble dans l'eau.

Exemple 7

Les exemples 5 et 6 ont été répétés, si ce n'est qu'au lieu d'utiliser une statine, on a
30 utilisé respectivement chacun des composés suivants : befibrate, bezafibrate,
ciprofibrate, clofibrate, clofibrate calcique, clofibrate d'aluminium, clofibrate de
pyridoxine, clofibrade, fenofibrate, fenofibrate micronisé, gemfibrozil,

cholestyramine, le colessevelam, le colestipol, niacimide, l'inositol nicotinate, l'exaniacinate, le nicotinate sodique et l'acide nicotinique.

Exemple 8

5

On a répété les exemples 1 et 2, si ce n'est qu'on a utilisé du fénofibrate co-micronisé en présence de glycine bétaine, le fénofibrate co-micronisé ayant une taille inférieure à 2 μ m.

10 **Exemple 9**

On a répété l'exemple 8, si ce n'est que le fénofibrate est nanonisé (réduit en particules de taille inférieure à 0,5 μ m, en particulier inférieure à 250 nm) en présence de glycine bétaine.

15 Les exemples ainsi décrits illustrent mais ne limitent pas l'invention.

Revendications

1. Une composition pharmaceutique à usage oral comprenant:

5 (1) au moins une bétaine, ses sels, et leurs mélanges, ladite bétaine étant sous une forme à libération contrôlée et/ou retard et/ou flottante et/ou apte à être flottante en contact avec le milieu gastrique et/ou intestinal et

(2) au moins un agent anti-cholestérol choisi parmi le groupe constitué

a) les fibrates pharmaceuticalement acceptables, tels que les befibrates, les
10 bezafibrates, ciprofibrates, clofibrates, clofibrates calcique, clofibrates d'aluminium, clofibrates de pyridoxine, clofibrides, fenofibrates, fenofibrates micronisés, fenofibrates nanonisé, gemfibrozils et

b) les statines pharmaceuticalement acceptables, telles que l'atorvastatine calcique, la cerivastatine, la cilastatine sodique, la fluvastatin sodique, la lovastatine, la
15 nystatine, la pentostatine, la pravastatine sodique, la simvastatine, la somatostatine et

c) les niacins pharmaceutiquement acceptables, tels que les niacimides, l'inositol nicotinate, l'exaniacinate, le nicotinate sodique et l'acide nicotinique et/ou

d) les séquestrants de bile pharmaceutiquement acceptables, tels que les
20 cholestyramines, le colesevelam et le colestipol, et

e) les mélanges de ceux-ci

2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la bétaine est sous
25 une forme à libération contrôlée assurant une libération de bétaine pendant au moins 4 heures, de façon avantageuse pendant au moins 6 heures, de préférence pendant au moins 12 heures.

3. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en que la bétaine est sous une
30 forme flottante ou apte à être flottante dans l'estomac et/ou l'intestin.

4. *Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme de dose unitaire contenant de 250 mg à 2500 mg de bétaine, en particulier de 400 mg à 1200 mg.*

5

5. *Composition suivant la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme de dose unitaire contenant une dose d'anti-cholestérol pour un traitement anti-cholestérol pendant 12 heures ou au moins 12 heures, en particulier pendant 24 heures ou au moins 24 heures.*

10

6. *Composition suivant la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle comporte une ou des formes solides ou semi solides à libération contrôlée de bétaine ne contenant pas d'anti-cholestérol et une ou des formes solides ou semi-solides contenant un anti-cholestérol, mais avantageusement pas de bétaine.*

15

7. *Composition pharmaceutique comprenant une bétaine, de l'aspirine et un agent anti-cholestérol.*

8. *Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient une dose d'un agent anti-cholestérol pour obtenir une diminution donnée ou déterminée de LDL, ladite dose correspondant à moins de 80% en poids, avantageusement à moins de 60% en poids de la dose dudit agent anti-cholestérol qui administré seul permet une diminution de LDL égale à ladite diminution de LDL donnée ou déterminée.*

25

9. *Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un agent ou mélange tensioactif constitué à plus de 90% en poids, de préférence à plus de 95% en poids, plus spécifiquement à plus de 99% en poids d'une ou de bétaines, en particulier de glycine bétaine.*

30

10. Composition suivant l'une quelconque des revendications précédentes, *caractérisée en ce que l'agent anti-cholestérol, en particulier le fénofibrate, est comicronisé ou co nanonisé avec de la bétaine.*
- 5 11. Composition de fénofibrate contenant du fénofibrate comicronisé ou réduit en particules de moins de $1\mu\text{m}$, en présence de bétaine, en particulier de glycine bétaine ou d'un sel de celle-ci.
- 10 12. Composition de statine contenant de la statine comicronisée ou réduite en particules de moins de $1\mu\text{m}$, en présence de bétaine, en particulier de glycine bétaine ou d'un sel de celle-ci.

[Help](#)[Text and Web](#)[Translated Search](#)[Dictionary](#)[Tools](#)

Translate Text

Original text:

DESCRIPTION
WO2006007671Automatically translated text:DESCRIPTION
WO2006007671

[0001] COMBINAISONS THERAPEUTIQUES

[0001] THERAPEUTIC COMBINATIONS

[0002] But de l'invention

[0002] But of Invention

[0003] Le but de la présente invention est une composition pharmaceutique comprenant une bétaine et un agent anti-cholestérol. L'association et la co-administration d'au moins une bétaine permettant de réduire les effets secondaires liés à l'administration des agents anti-cholestérol, notamment leurs effets délétères sur le foie, le pancréas et les reins. L'administration des agents anti-cholestérol induit également l'élévation des enzymes du foie ou transaminases et/ou l'élévation des taux d'homocystéine dans le corps, que l'association et la co-administration d'au moins une bétaine permet de réduire. De par ses propriétés cardiovasculaires, anti-thrombotiques, anti-agrégantes, anti-adhésives, lipotropes ainsi que son activité sur la pression diastolique, l'association et la co-administration d'au moins une bétaine avec un agent anticholestérol permet d'améliorer l'efficacité thérapeutique de ces agents anticholestérol tout en réduisant leurs effets secondaires. Une telle combinaison serait particulièrement avantageuse par rapport aux traitements existants quant à la protection, sécurité et commodité d'emploi accrus qu'elle procure. La composition de l'invention pourra être utilisée pour traiter et/ou prévenir les maladies cardiovasculaires, les maladies cardiovasculaires occlusives, l'hypertension

[0003] The purpose of this invention is a pharmaceutical composition comprising a bétaine and an anti-cholesterol agent. The association and the co-administration of at least one bétaine to reduce the side effects associated with the administration of anti-cholesterol agents, including their effects on the liver, pancreas and kidneys. The administration of anti-cholesterol agents also induced elevation of liver enzymes or transaminase and / or elevated levels of homocysteine in the body, that the association and the co-administration of at least one lets bétaine reduce. Through its properties cardiovascular, anti-thrombotic, anti-agrégantes, anti-adhesion lipotropes as well as its activity in diastolic blood pressure, the association and the co-administration of at least one bétaine with an anticholesterol agent improves the therapeutic efficacy of these agents anticholesterol while reducing their side effects. Such a combination would be particularly advantageous as compared to existing treatments in the protection, safety and convenience of service it provides increased. The composition of the invention may be used to treat and / or prevent cardiovascular disease, cardiovascular disease occlusives, vascular hypertension, disorders of lipid metabolism, Phyperlipidémie, cholesterol related disorders, disorders associated with triglycerides, lipoprotein related disorders, diabetes, type 2 diabetes, metabolic disorders, atherosclerosis, insulin resistance, the syndrome of insulin resistance, syndrome X, and

metabolic syndrome.

[0004] State of the art

[0005] The publications "Westphal et al, Effects of fenofibrate and gemfibrozil on plasma homocysteine Lancet. 2001 Jul 7, 358 (9275) :39-40" and "Gotto et al, Risks and benefits of continued aggressive statin therapy Clin Cardiol. 2003 Apr; 26 (4 Suppl 3): III3-12 "show that the administration of anti-cholesterol induced elevated transaminases or elevated levels of homocysteine. A high level of homocysteine is a factor recognized vascular disease.

[0006] The publications "Ethanol-induced hepatotoxicity and protective effect of betaine. Kanbak et al Biochem Cell Funct Dec 2001, 19 (4) :281-5" and "Betaine, ethanol, and the liver: a review. Barak. Et al, Alcohol 1996 Jul-Aug; 13 (4): 395-8 "show that the hepato-protective effect of betaine in models of experimental animals steatosis was only reached very high oral doses (0 , 5% of betaine / unit of body weight, which is equivalent to 5 g / kg body weight or 350 grams for a man of 70 kg), but which might correspond to the severity of the challenge pathological used.

[0007] The metabolic syndrome is defined as Lindblad et al in the publication "Metabolic syndrome and ischemic heart disease in elderly men and women. Am J Epidemiol 2001; 153:481-9" as the prevalence of at least 3 of the following symptoms : obesity, hypertension, high levels of triglycerides, HDL cholesterol level low rate of high glucose.

[0008] The use of oral betaine to reduce the rates of homocysteine in humans has been known since 3 decades and thoroughly documented.

[0009] DE 19910682 teaches the combination of betaine with fibrates. M.F. McCarty in Medical Hypotheses, (2000) 55 (3), 189-194 describes the association of betaine with niacin in a ratio equimolar to avoid niacines of hepatotoxicity. The betaine is not in a controlled-release form.

[0010] is known by WO 00 / 51596 of the inventor of antithrombotic activity Ia betaine. The publication "Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but does not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects Ursula Schwab et al, Am J Clin Nutr 2002; 76:961" describes the effect of bétaine at obese volunteers, diastolic blood pressure, levels of homocysteine and the levels of HDL.

[0011] The publication "Betaine, a Promising New Agent for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Pilot Study Manal F. Abdelmal k <"> et al, The American Journal of Gastroenterology Vol. 96, No. 9, 2001 "describes the effect hépatoprotecteur of bétaine and its effects on the transaminases.

[0012] is known by WO 02 / 062322 of the inventor forms to release bétaine controlled and the association of statins with bétaine and ciprofibrate. This document does not the combination of a controlled-release form of bétaine with a form containing statins or ciprofibrate.

[0013] WO 02 / 062322 describes the combination of bétaine in its immediate-release with statins and ciprofibrate, but did not describe a pharmaceutical composition comprising a bétaine in a controlled-release form and / or delay and / or floating combined with an anti-cholesterol agent.

[0014] None of the above applies to publications a pharmaceutical composition comprising a bétaine in a controlled-release form and / or delay and / or combined with a floating anti-cholesterol agent.

[0015] The administration of bétaine can lead to lower concentrations of homocysteine in the blood. Patients homocystinuriques for nearly half are treated with high doses of oral bétaine from 6 grams to 20 grams per day. These high doses of bétaine are necessary in order to achieve plasma concentrations in patients in the range of 200 to 400 [ mol / L and thus reduce the rates of homocysteine (An indirect response

model of suppression by homocysteine betaine: optimising the dosage regimen of betaine in homocystinuria, Angela Matthews et al, Br J Clin Pharmacol, 54, 140-146). Such doses are unacceptable as a matter of "compliance" to a patient. It is also clear that after oral administration of Cystadane (R) (betaine anhydrous powder) absolute bioavailability of betaine appears to be very low, at around 10% (Schwahn BC et al: Pharmacokinetics of oral betaine in healthy subjects and patients with homocystinuria. Br J Clin Pharm. Jan 2003; 55 (1) :6-13). In the same publication, it appears that the betaine after administration quickly reached a peak plasma (efficiency) whose duration is relatively short.

[0016] In the study "Betaine, a Promising New Agent for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Pilot Study. Abdelmalek et al", betaine is administered orally at doses of 20 grams day - say that to reach a therapeutically effective dose in this type of pathology, similar to those induced by the anti-cholesterol agents, it is necessary to administer large quantities of betaine. Such high doses are consistent with those used in animal experiments.

[0017] It is therefore apparent that in order to reach a threshold of protection liver useful enough or reduction of homocysteine in the body, it is necessary to administer, in conjunction with anti-cholesterol agents, large quantities of the betaine expense of the convenience of the treatment, which for long-term treatment may be binding and undermine the strict observance of the patient and is the result therapeutic final.

[0018] For the reasons above the administration of equimolar niacines with betaine could also suffer from this lack of convenience with regard to the quantity of therapeutic niacines to administer, ie 4 to 8 grams per day in three doses, dose which should be added the same amount of betaine, equivalent to a combination therapy of 8 to 16 grams per day. Moreover, in light of the doses used in the study of Abdelmalek et al, it is not sure that this equimolar

dose is sufficient to effect a hépatoprotecteur of bétaine can be achieved.

[0019] For the same reasons of convenience, the use of niacines delay in the dose of 1000 to 2000 mg / day is still binding (dose of 2 to 4 grams of a combination niacin delay / bétaine immediate-release) that would not a low of 100 to 200 mg total bétaine circulating, which is insufficient for the protective effect sought.

[0020] Regarding the association of bétaine with a fibrate authors describe DE 19910682 use up to 20 grams / day of a bétaine immediate release. In the example we describe a 3 effervescent tablet containing 2 grams of bétaine (immediate-release) plus 1.2 grams of Gemfibrozil more excipients to the effervescence, which according to the prior art should provide a dosage tablet effervescent a total weight of + - 4 to 5 grams and a diameter of more than 2 centimeters. Such a drug would not be very convenient for use in the long run, its size and presentation could jeopardize a strict observance of its use. In addition the quantity of used bétaine may not provide the desired protection both in the liver and in the reduction of homocysteine.

[0021] regards. Bétaine a combination with statins in WO 02 / 062322, the inventor describes a combination where bétaine is in a form to immediate release, ie that in order to achieve a protective effect it is necessary to administer several grams per day. Statins are administered at very low doses (0.2 mg to 80 mg per day) in combination with a bétaine immediate release in sufficient quantity to a hépatoprotecteur and / or therapeutic (ie several grams) could be detrimental to optimal absorption of these statins because of their extremely low ratio in the combination. Indeed, in such a combination statins may find themselves drowned and trained by excessive bétaine this by reducing the amount of statins, which would reach the bloodstream jeopardize their therapeutic efficacy. A combination in this form, bétaine being a surfactant, has the disadvantage of washing, or hide the therapeutic very

small quantity of statins administered, hence the need for a specific administration of the bétaine to avoid losing or hide the substance anti-cholesterol.

[0022] It thus appears that the combination of immediate-release bétaine with anti-cholesterol agents previously described have many disadvantages. These disadvantages are especially due to possible interactions with bétaines of anti-cholesterol agents at the sites of absorption, large quantities of bétaine to administer before reaching concentrations in protective and therapeutic effect which did not seem to damage earlier in these combinations, and the lack of control of the presence and concentration in the body of bétaines. In addition, combinations known previously described formulations missing binding and convenience to use what is proven to be a factor in poor compliance in the long-term treatment and could jeopardize the final therapeutic outcome.

[0023] Surprisingly, the inventor has discovered that bétaine combine in a form to controlled-release and / or delay and / or floating in an anti-cholesterol avoided these disadvantages. The combinations of the invention enhance the convenience of use, and adhering to, are safer and more efficient, and this result was achieved while reducing the amount of bétaine and even an anti-cholesterol to administer. By controlling an optimal presence and concentration of bétaine in the body, the combination of invention, in relation to many of the pharmacological properties bétaine, are more effective and safer therapeutically compared to previous combinations, as well as existing treatments. The use of controlled release forms and / or delay and / or floating in bétaine combinations of the invention is, for the benefits it brings a very significant improvement in the condition of Ia technique. Ways to carry out the invention

[0024] One way to optimize the invention is to adopt depending on the physicochemical characteristics of each anti-cholesterols, claimed in the

combination of invention, strategy formulation, which could maximize its therapeutic efficacy, increase its job security with minimal side effects and improve the attractiveness of its form in order to increase patient compliance.

[0025] For example statins, to prevent leaching, we can adopt phrases containing compartments with clues or dissolutions different curves for the absorption of a molecule and then another here then preferentially statin bétaine a third and optionally a therapeutic agent.

[0026] For the anti-cholesterol preferentially fibrates can adopt techniques micronization, where at least one bétaine is used as a surfactant and surfactant, which allows to avoid the use of surfactants and other side effects related to those surfactants. The invention therefore also seeks a process for preparing fibrate micronized (weight average size of less than 10 μ m, especially under 5 μ m, preferably below 2 μ m, or less than 1 μ m), in which the sound is fibrate micronized bétaine present, the ratio by weight fibrate / bétaine advantageously being less than 1. In the case of niacines could operate the mixture bétaine / niacin before adding the ingredients necessary for the controlled-release, this can reduce the amount of excipients. You can also combine chemically synthesized or link a bétaine a niacin, which can improve the bioavailability, pharmacokinetics and / or the pharmacological profile of at least one of the two substances. The invention therefore also for a niacin-bétaine. In the case of chelating of bile, they are not absorbed they could be made to increase the gastric residence time of at least one bétaine to increase and / or to control the release, the bioavailability and / or absorption. To that end, at least one bétaine can be linked together and / or synthesized with chelating of bile.

[0027] As far as the association of molecules with physicochemical characteristics sometimes conflicting, it will be useful in some cases to make each of the active ingredients of the

combination of invention and
beneficially separately to isolate one
of the .

[0028] To this effect could be adopted,
for example, a capsule containing one
two compartments containing the anti-
cholesterol agent for an immediate
release, the other containing at least
one bétaine going to a controlled
release. It could also bring a solid or
semi solid containing the bétaine or the
anti-cholesterol of one or more layers
or protective barriers. In one
particular aspect, the anti-cholesterol
agent may be partly or wholly released
in a controlled manner or delay. In
another aspect, the capsule will include
more than two compartments, these
compartments may have clues or
dissolutions different curves and can be
used to unleash a controlled manner at
least one bétaine and optionally at
least one anti-cholesterol agent, the
agent anti - Cholesterol may optionally
be released in a controlled manner. In
this case, optionally at least one
compartment may contain a third
therapeutic agent, such as aspirin.

[0029] In another aspect, the anti-
cholesterol agent and bétaine and
optionally other therapeutic agents may
be separated by one or more films and /
or one or more pharmaceutically
acceptable excipients. In another
aspect, the anti-cholesterol agent and
bétaine may be linked or associated with
parties or completely.

[0030] The forms described in PCT / IB
02 / 04923 of the inventor can be used,
except that aspirin is replaced and / or
supplemented by one or more anti-
cholesterol agents, the agents can be
optionally , micronized, put in the form
micro / nano sphéroïdiques and / or
sphéronisés in the presence of bétaine
and optionally in the presence of one or
more ingredients, excipients such may
optionally provide controlled release of
a bétaine and / or agent
anticholesterol, and / or
biodisponibilité increased. In U [Gamma]
J particular aspect, these forms may
include another therapeutic agent
additional preferentially aspirin.

[0031] In another aspect of the

invention, the bétaine may be used in combination with aspirin and an anti-cholesterol as a statin, for the manufacture of a drug. In this case the bétaine that can be controlled-release or immediate.

[0032] In another aspect of the invention, the bétaine may be used as a surfactant in particular micronized forms, micro / nano sphéroïdiques and / or agents sphéronisées anti-cholesterols. The bétaine as surfactant can be completely or partially in a form to immediate release and / or completely or partially in a form to relargages and / or controlled release. The advantage of using a bétaine as surfactant surfactant or in combinations of the invention lies in the fact that the bétaine is very low toxicity, unlike other surfactants used with anti-cholesterol agents including sodium lauryl sulfate used in the formulations of micronized fenofibrate, particularly in the Tricor (R). The bétaine in this case may play multiple roles of surfactant and surfactant, a substance therapeutic reducing the side effects of anti-cholesterol agents and therapeutic substance protective about various diseases including cardiovascular disease and metabolic syndrome. The bétaine used in this case also to improve the bioavailability of the anti-cholesterol compared to the bioavailability of that without surfactant agent or surfactant.

[0033] The following composition V invention is advantageously free of the type surfactant sodium lauryl sulfate. According to a particular form, the composition contains as a surfactant and surfactant, the only significant bétaine, particularly glycine bétaine. The bétaine, particularly glycine bétaine, form more than 90% by weight, preferably more than 95% by weight, more specifically over 99% by weight of surfactants or surfactants in the composition. The bétaine, particularly glycine bétaine, preferably in the form anhydrous, as a surfactant or tensioactif-can be mixed with the anti-cholesterol agent before, during or after micronization and / or nanonisation (put in the form of particles below Micron). The bétaine,

particularly glycine betaine improves the bioavailability of anti-cholesterol agent, especially fibrates and statins, for example, when the anti-cholesterol agent is micronized nanonisé or in the presence of betaine, betaine particular glycine. In one particular aspect, this mix may include addition of excipients, including excipients for securing and / or monitor a better bioavailability, release profile, residence time or gastric absorption by the body, these ingredients can be mixed before, during or after micronization.

[0034] The present invention also describes a kit comprising at least two formulations: One is a formulation for oral use or oral including at least one betaine its salts, esters and its precursors pharmaceutically acceptable and their mixtures, and a second containing an anti-cholesterol advantageously for oral use or for oral administration.

[0035] A kit comprising at least two formulations:

[0036] The first is a formulation for oral use of at least some betaine its salts, esters and its precursors pharmaceutically acceptable and their blends, said betaine being under a controlled-release form and / or delay and / or floating, and the second containing an anti-cholesterol advantageously for oral use or for oral administration.

[0037] In one particular aspect of the invention, the sequestering of bile such as cholestyramines, holesevelamom and colestipol could be involved in at least one betaine to increase the residence time of the gastric betaine and allow II.d 'increase the bioavailability and / or to control the release and / or absorption.

[0038] In another aspect of the invention betaines and anti-cholesterol agents can be formulated together in gels, and / or suspensions such gels, and / or suspensions, including optionally one or solvents and / or one or more excipients Those ingredients can optionally increase the bioavailability and / or control the release and / or

absorption of at least one bétaine and / or at least one anti-cholesterol agent.

[0039] In a particular form the betaines and / or anti-cholesterol agents will be film and / or separated by one or more water-soluble films and / or non-water-soluble.

[0040] The term bétaine and / or at least one bétaine and / or betaines within the scope of the present invention refers to betaines described and claimed in the applications WO 00 / 51596, WO 02 / 062322 / PCT / IB 02 / 04923 of the inventor whose texts and claims are included and claimed in the present invention. The betaines as well as combinations of betaines them, and combinations of betaines with other molecules described in these applications, may in the scope of the present invention to be made, manufactured, synthesized, combined and presented in accordance with the invention into a release form floating controlled or uncontrolled and / or a controlled-release form.

[0041] The words "bétaine" and / or "at least one bétaine" and / or "betaines" employed in the present invention relate to compounds selected from the group consisting of betaines lipids, lipid bétaine, and / or betaines of formula $(CH_3)_3N^{+} - (CH_2)_n - COO^{-}$ with a whole number from 1 to 5, (preferably glycine bétaine $n = 1$), their pharmaceutically acceptable salts, esters, their precursors and their mixtures.

[0042] The words "betaines fat" and "lipid bétaine" refer to bétaine lipids and / or lipid betaines which are structural components of membranes that are commonly found in the ferns, mosses, fungi, fungi, amoeba, eukaryotes, wild plants and algae. The lipid bétaine glycerolipids are not related phosphoric ethers, which are similar in structure to the general more commonly known phosphatidylcholme. The most common glycerolipids contain a portion of diacyl glycerol at which a polar group is attached. This group can be a polar carbohydrate portion as in galactolipides very abundant in plants or phosphorylester as in glycerol

phospholipids, class lipid most common in animals. The lipid betaine represent a third class of glycerolipids in which a quaternary amino alcohol is linked to a link to the portion ether diacylglycerol. They can be obtained by extraction, biosynthesis or by synthesis. The lipid betaines diacylglyceryl-0-4 '- (N, N, N-trimethyl) homose [eta] and not near the diacylglyceryl isoform - 0-2' - (hydroxymethyl) (N, N, N-trimethyl)-[beta]-alanine are the most common.

[0043] The words "betaine that is under a controlled-release form and / or delay and / or floating" refer and claim forms and formulations described in WO 02 / 062322, PCT / IB 02 / 04923 of 2003/0248 and BE the inventor whose texts and claims are included and claimed in the present invention. These terms also refer to all methods and techniques known to man of art, to monitor, maintain, delay, accelerate and / or increase the absorption by the body of one or more therapeutic substances as well as Combinations of these actions. These actions since it applies here to preferentially betaines but can in one aspect of the invention also apply to anti-cholesterols.

[0044] In one particular aspect of the invention betaines in their controlled release forms to be combined with other molecules, medicines and active ingredients known by man of art for their deleterious effects on the liver and / or to raise the level of transaminases and / or levels of homocysteine. In such suits, betaines may reduce side effects and / or increase the therapeutic effect of these molecules.

[0045] and peculiarities aspects of the invention are described in the claims. The invention is thus to a pharmaceutical composition for the treatment of cholesterol in Yhomme or to prevent the problems of cholesterol in humans, said composition for oral use or oral comprising: (1) at least one betaine, its salts, its esters and its precursors pharmaceutically acceptable and their blends, betaine that is under a controlled-release form and / or delay and / or floating and / or fit to be

floating in contact with the gastric environment and / or intestinal and

[0046] (2) at least one anti-cholesterol agent selected from among those groups) such as fibrates befibrates, bezafibrates, ciprofibrates, clofibrates, clofibrates calcium, aluminum clofibrates, clofibrates pyridoxine, clofibrates, fenofibrates, fenofibrates micronized, fenofibrates comicronisés, fenofibrates nanonisés (reduced particulate matter less than 1 [mu] m), gemfibrozils and / or

[0047] b) the group of statins such as atorvastatin calcium, cerivastatin, cilastatin sodium, fluvastatin sodium, lovastatin, nystatin, pentostatine, pravastatin sodium, simvastatin, somatostatin and / or

[0048] c) the group of niacins such as niacimides, inositol nicotinate, exaniacinate, nicotinate sodium and nicotinic acid and / or

[0049] d) the group of bile sequestrants such as cholestyramines, holesevelamom and colestipol.

[0050] e) mixtures of two or more compounds of these groups

[0051] Thus, the bétaine is providing a controlled release Liberation bétaine for at least 4 hours, so advantageous for at least 6 hours, preferably for at least 12 hours.

[0052] Preferably, the bétaine is floating in one form or fit to be floating in the stomach and / or intestines. According to a form of the product, the composition is in the form of unit dose containing 250 mg to 2500 mg bétaine, especially from 400 mg to 1200 mg.

[0053] As details of the preferred form of achievement, the composition is in the form of unit dose containing a dose of anti-cholesterol treatment for anti-cholesterol for 12 hours or at least 12 hours, especially during 24 hours or at least 24 hours.

[0054] As a feature of a form of achievement, the composition includes

one or more solid or semi solid controlled release of betaine not containing anti-cholesterol and one or more solid or semi-solid containing an anti cholesterol, but no bétaine advantageously.

[0055] According to a retail value, the pharmaceutical composition of the present invention includes a dose of an anti-cholesterol agent for a given or determined decrease LDL, the dose equivalent to less than 80% by weight, unless advantageously 60% by weight of the dose that anti-cholesterol agent administered alone, which allows a reduction of LDL equal to the decrease in LDL, or determined.

[0056] As a form of achievement particular, the anti-cholesterol agent, especially fenofibrate and / or statins, is comicronisé or co nanonisé with the bétaine, particularly glycine bétaine.

[0057] The present invention further for a composition containing fenofibrate comicronisé or fenofibrate reduces particulate matter less than the $[\mu] m$ (nanonisé), in the presence of bétaine, particularly glycine betaine or a salt thereof. Preferably at least 50% of the composition of fenofibrate is comicronisé or reduced particulate matter less than 1 $[\mu] m$ in the presence of bétaine. The invention has finally purpose of a composition containing a statin statin comicronisée or reduced particulate matter less than the $[\mu] m$ (nanonisée) ^ in the presence of bétaine, particularly glycine bétaine or a salt thereof . Preferably at least 50% of the statin in the composition is reduced comicronisée or particles of less than 1 $[\mu] m$ in the presence of bétaine.

[0058] Example 1 tablet bétaine flbrate

[0059] Ingredient mg / tablet

Betaine [0060] Anhydrous 450.00

[0061] Fenofibrate micronized 100.00

[0062] (5 to 20 $[\mu] m$)

[0063] Lactose Ph. Eur. 48,00

[0064] Ethylcellulose 110,00

[0065] (Relargage .RTM.)

[0066] Eau pure Ph. Eur. 150,00*

[0067] Alcool Cetostearyl 42,00

[0068] Ph. Eur.

[0069] Magnésium Stéarate 20,00

[0070] Ph. Eur.

[0071] Talc Ph. Eur. 30,00

[0072] TOTAL 800,00

[0073] * Eliminée durant le processus

[0074] Procédé d'obtention

[0075] La bétaine, préférablement de la glycine bétaine anhydre et le lactose ont été égrenés, puis transférés dans un granulateur vibrant et vaporisés avec de l'ethylcellulose et de l'eau. Les grains obtenus sont alors séchés à 60 degrés C. et passés par un tamis de 0,4 mm. Les granules obtenus sont alors mélangés avec l'alcool cetostearyl et le tout mixé énergiquement. La mixture obtenue est passée par un tamis de 0,5, laissée refroidir, puis est mixée avec le fenofibrate micronisé, le talc purifié et le stéarate de magnésium. Le résultat obtenu étant compressé dans une presse afin d'obtenir des comprimés d'un poids de 800 mg

[0076] Les comprimés obtenus sont alors recouverts par un film ayant les caractéristiques suivantes :

[0077] Ingrédient mg/ comprimé

[0078] Hydropropylmethylcellulose 0,77

[0079] Ph. Eur. 15 cps (Methocel E1 5)

[0080] Hydroxypropylmethylcellulose 3,87

[0081] (Ph. Eur. 5 cps (Methocel E5)

[0082] Opaspray M- 1 -711 IB (33% solids) 2,57

[0083] Polyethylene glycol 400 USNF 0,52

[0084] Talc Purifié Ph. Eur. 0,27

[0085] Eau Purifiée Ph. Eur. 55,52*

[0086] * Eliminée durant le processus

[0087] Exemple 2 comprimé betaine
fibrate

[0088] Ingrédient mg/ comprimé

[0089] Betaine Anhydre 350,00

[0090] Fenofibrate micronisé 60,00 (5 à
20 [mu]m) Lactose Ph. Eur. 35,00

[0091] Ethylcellulose USNF 90,00
(Ethocel 45 CP)

[0092] Eau pure Ph. Eur. 120,00*

[0093] Alcool Cetostearyl 32,00 Ph. Eur.
Magnésium Stéarate 17,00 Ph. Eur.

[0094] Talc Ph. Eur. 16,00

[0095] _JTOTAL 600,00

[0096] * Eliminée durant le processus

[0097] Procédé d'obtention La bétaine, préférablement de la glycine betaine monohydrate, le fenofibrate micronisé et le lactose ont été égrenés, puis transférés dans un granulateur vibrant et vaporisés avec de l'ethylcellulose et de l'eau. Les grains obtenus sont alors séchés à 60. degrés C. et passés par un tamis de 0,4 mm. Les granules obtenus sont alors mélangés avec l'alcool cetostearyl et le tout mixé énergiquement. La mixture obtenue est passée par un tamis de 0,5, laissée refroidir, puis est mixée avec le talc purifié et le stéarate de magnésium. Le résultat obtenu étant compressé dans une presse afin d'obtenir des comprimés d'un poids de 600 mg.

[0098] Les comprimés obtenus sont alors recouverts par un film ayant les caractéristiques de l'exemple 1.

[0099] Exemple 3 comprimé betaine
fibrate

[0100] On a répété les mêmes proportions

que dans l'exemple 2, mais la bétaine et le fenofibrate ont. été préalablement co-micronisés avec un agent tensioactif.

[0101] Exemple 4 comprimé bétaine niacin

[0102] Ingrédient mg/ comprimé

[0103] Niacine 455,00 Bétaine 285,00

[0104] Hydroxypropyl Methyl cellul ose
2910 45,00

[0105] (Methocel E15LV, Dow)

[0106] Hydroxypropyl Methylcellulose
2208 98,00

[0107] (Methocel K100 mCR, Dow)

[0108] Huile végétale hydrogénée 75,00

[0109] (Lubritab, Mendell)

[0110] Glyceryl Behenate 0.50 17,00

[0111] (Compritol 888)

[0112] Magnésium Stéarate 25,00

[0113] TOTAL 1000,00

[0114] Procédé d'obtention

[0115] Pour réaliser le comprimé de l'eau purifiée est chauffée à 95 degrés C. dans un récipient en acier inoxydable. Le Methocel E1 5LV en poudre est lentement ajouté en mélangeant jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène. La vitesse de rotation ayant été ajustée afin d'éviter l'entrée excessive d'air dans la solution par le vortex. . Puis de l'eau très froide est lentement ajoutée et le mélange mixé énergiquement jusqu'à ce qu'une solution claire ait été obtenue, ceci à une température inférieure à 20 degrés. C. Le mélange étant continué pendant 20 minutes supplémentaires. L'huile végétale hydrogénée est passée alors à travers un tamis N[deg.] 16 et additionnée au mélangeur. Les poudres de niacin et de bétaine monohydrate sont alors ajoutées au mixeur et mélangées pendant à peu près 15 minutes, puis le Methocel K100 mCR est alors ajouté et le

tout de nouveau mélangé pendant 15 minutes supplémentaires. Puis la solution de Methocel E 15LV est vaporisée sur la mixture qui est encore mélangée pendant 2 minutes. Les granulés secs obtenus étant passés à travers un tamis N°16. Le résultat final étant compressé dans une presse excentrique afin de réaliser des comprimés de 1000 mg. Exemple 5 capsule betaine statine

[0116] Préparation d'un granulé bétaine/statine à libération prolongée.

[0117] On effectue un mélange comprenant 37% d'un comprimable Eudragit RPL RTM, 61% de bétaine anhydre, 1% de stéarate de talc et 1% magnésium. Après traitement dans un mélangeur Turbula T2 C, le mélange a été compacté au moyen d'un appareil EKO de Korsch à 40000 N/cm², puis a été transformé en granulés au moyen d'un granuleuse Erweka TG II S. Les granulés ont été ensuite triés au moyen d'une vibreuse ne gardant que les fractions ayant un diamètre entre 100 et 150. µm. Les granulés ainsi obtenus étant utilisés pour remplir des capsules multi-compartiments, dont un compartiment contient une statine (de 20 à 250 mg) destinée à être libérée immédiatement dans le tractus gastro-intestinal, et l'autre compartiment destiné à contenir le granulé de bétaine (de 400 à 1000 mg) apte à former une forme flottante dans l'estomac ou le début du tractus gastro-intestinal.

[0118] L'exemple 5 a été opéré avec l'atorvastatine, la cerivastatine, la cilastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la nystatine, la pentostatine, la pravastatine, la simvastatine, et la somatostatine.

[0119] Exemple 6

[0120] L'exemple 5 a été répété si ce n'est que la statine a été formulée ou une forme à libération contrôlée, par exemple grâce à une couche polyacrylate (méthacrylate) insoluble dans l'eau.

[0121] Exemple 7

[0122] Les exemples 5 et 6 ont été répétés, si ce n'est qu'au lieu d'utiliser une statine, on a utilisé

respectivement chacun des composés suivants : befibrate, bezafibrate, ciprofibrate, clofibrate, clofibrate calcique, clofibrate d' aluminium, clofibrate de pyridoxine, clofibrade, fenofibrate, fenofibrate micronisé, gemfibrozil, cholestyramine, le colesevelam, le colestipol, niacimide, Pinositol nicotinate, l'exaniacinate, le nicotinate sodique et l'acide nicotinique.

[0123] Exemple 8

[0124] On a répété les exemples 1 et 2, si ce n'est qu'on a utilisé du fénofibrate co-micronisé en présence de glycine bétaine, le fénofibrate co-micronisé ayant une taille inférieure à 2 [mu]m.

[0125] Exemple 9

[0126] On a répété l'exemple 8, si ce n'est que le fénofibrate est nanonisé (réduit en particules de taille inférieure à 0,5 [mu]m, en particulier inférieure à 250 nm) en présence de glycine bétaine.

[0127] Les exemples ainsi décrits illustrent mais ne limitent pas l'invention.

French to English

Translate

 [Suggest a better translation](#)

Translate a Web Page

http://

French to English

Translate

[Google Home](#) - [About Google Translate](#)

©2008 Google

[Help](#)[Text and Web](#)[Translated Search](#)[Dictionary](#)[Tools](#)

Translate Text

Original text:

CLAIMS
WO2006007671

Revendications

1. Une composition pharmaceutique à usage oral comprenant: (1) au moins une bétaine, ses sels, et leurs mélanges, ladite bétaine étant sous une forme à libération contrôlée et/ou retard et/ou flottante et/ou apte à être flottante en contact avec le milieu gastrique et/ou <">intestinal et<'> (2) au moins un agent anti-cholestérol choisi parmi le groupe constitué a) les fibrates pharmaceutiquement acceptables, tels que les befibrates, les bezafibrates, ciprofibrates, clofibrates., clofibrates calcique, clofibrates d'aluminium, clofibrates de pyridoxine, clofibrates, fenofibrates, fenofibrates micronisés, fénofibrates nanonisé, gemfibrozils et b) les statines pharmaceutiquement acceptables, telles que Patorvastatine calcique, la cerivastatine, la cilastatine sodique, la fluvastatin sodique, la lovastatine, la nystatine, la pentostatine, la pravastatine sodique, la simvastatine, la somatostatine et c) les niacins pharmaceutiquement acceptables, tels que les niacimides, l'inositol nicotinate, Fexaniacinate, le nicotinate sodique et l'acide nicotinique et/ou d) les séquestrants de bile pharmaceutiquement acceptables, tels que les cholestyramines, le colesevelam et le colestipol, et e) les mélanges de ceux-ci

2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la bétaine est sous une forme à libération contrôlée assurant une

Automatically translated text:

CLAIMS
WO2006007671

Claims

1. A pharmaceutical composition for oral use, including: (1) at least one bétaine, its salts, and their mixtures, betaine that is under a controlled-release form and / or delay and / or floating and / or able to be in contact with floating Gastric the middle and / or <"> intestinal and <'> (2) at least one anti-cholesterol agent selected from the group formed a) fibrates pharmaceutically acceptable, such as befibrates, bezafibrates, ciprofibrates, clofibrates., clofibrates calcium, aluminum clofibrates, clofibrates pyridoxine, clofibrates, fenofibrates, fenofibrates micronized, fénofibrates nanonisé, and gemfibrozils B) statins pharmaceutically acceptable Patorvastatine such as calcium, cerivastatin, cilastatin sodium, fluvastatin sodium, lovastatin, nystatin, pentostatine, pravastatin sodium, I simvastatin, and somatostatin C) niacins pharmaceutically acceptable, such as niacimides, inositol nicotinate, Fexaniacinate, le nicotinate sodium and nicotinic acid and / or D) chelating bile pharmaceutically acceptable, such as cholestyramines, holesevelamom and colestipol, and E) mixtures thereof

2. Composition of claim 1, wherein the bétaine is in a form to provide controlled release of a release for at least bétaine

4 hours, so advantageous for at least 6 hours, preferably for at least 12 hours.

3. Composition of claim 1, wherein the bétaine is floating in one form or fit to be floating in the stomach and / or

intestines.

4. Composition according to claim 1, wherein it is the form of sounds unit dose containing 250 mg to 2500 mg bétaine, especially from 400 mg to 1200 mg.

5. Composition of claim 4, wherein it is in the form of unit dose containing a dose of anti-cholesterol treatment for anti-cholesterol for 12 hours or at least 12 hours, especially during 24 hours or least 24 hours.

6. Composition of claim 5, characterized in that it comprises one or more solid or semi solid controlled release of betaine not containing anti-cholesterol and one or more solid or semi-solid containing an anti-cholesterol but no bétaine advantageously.

7. Pharmaceutical composition comprising a bétaine, aspirin and an anti-cholesterol agent.

8. Pharmaceutical composition after one claim, characterized in that it contains a dose of an anti-cholesterol for a given or determined decrease LDL, the dose equivalent to less than 80% by weight, at least less than 60% by weight of the dose that anti-cholesterol agent administered alone, which allows a reduction of LDL equal to the decrease in LDL, or determined.

9. Composition following one quelponque of claims, characterized in that it contains at least one agent or surfactant blend constituted more than 90% by weight, preferably more than 95% by weight, more specifically, over 99% by weight of one or bétaines, particularly glycine bétaine.

10. Composition of one claim, char [eta] posed in that the anti-cholesterol agent, especially fenofibrate is comicronisé or co nanonisé with the bétaine.

11. Fénofibrate composition containing fenofibrate comicronisé or reduced particulate matter less than 1 [mu] m in the presence of bétaine, particularly glycine betaine or a salt thereof.

12. Composition of statin containing the statin comicronisée or reduced particulate matter less than the $[\mu]$ m in the presence of bétaine, particularly glycine betaine or a salt thereof.

French to English

**Translate a Web Page**

http://

French to English

[Google Home - About Google Translate](#)

©2008 Google